

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-503743

(P2001-503743A)

(43) 公表日 平成13年3月21日 (2001.3.21)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード* (参考)

A 6 1 K 31/202

A 6 1 K 31/202

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/14

25/18

25/18

25/24

25/24

25/28

25/28

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平10-518088
 (86) (22) 出願日 平成9年10月7日 (1997.10.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成11年4月7日 (1999.4.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB97/02738
 (87) 国際公開番号 WO98/16216
 (87) 国際公開日 平成10年4月23日 (1998.4.23)
 (31) 優先権主張番号 9621294.9
 (32) 優先日 平成8年10月11日 (1996.10.11)
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)
 (31) 優先権主張番号 9626062.5
 (32) 優先日 平成8年12月16日 (1996.12.16)
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 スコティア ホールディングズ ビー エ
 ル シー
 イギリス国, サリー ジーユー3 1エヌ
 エイ, ギルフォード, ビースマーシュ, ポ
 ーツマス ロード, ウェイバム パーク,
 ウェイバム ハウス
 (72) 発明者 ホロビン, デイビッド, フレデリック
 イギリス国, スコットランド, スターリン
 グ エフケイ7 9ジェイキュー, ローレ
 ルヒル ビジネス パーク, キングス バ
 ーク ハウス, スカリスト リミテッド
 (74) 代理人 弁理士 藤野 清也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エイコサペンタエン酸および/またはステアリドン酸を含む治療用薬剤

(57) 【要約】

エイコサペンタエン酸 (EPA) および/またはステアリド
 ン酸 (SA) を、含有全脂肪酸 (好ましくは全不飽和脂肪
 酸) の20重量%以上、好ましくは40重量%以上、さらに
 好ましくは70重量%以上含有する油を用いる精神分裂病
 および/または運動性運動障害治療用の薬剤。

【特許請求の範囲】

1. エイコサペンタエン酸(EPA)および／またはステアリドン酸(SA)を、含有全脂肪酸(好ましくは全不飽和脂肪酸)の20重量%以上、好ましくは40重量%以上、さらに好ましくは70重量%以上含有する油を用いる精神分裂病および／または遅発性運動障害治療用の薬剤。
2. EPAおよび／またはSAを含有全脂肪酸(好ましくは全不飽和脂肪酸)のうち20重量%以上、好ましくは40重量%以上、さらに好ましくは70重量%以上含有する油を用いる精神分裂病および／または遅発性運動障害の治療法、または治療するための薬剤を調製する方法。
3. SA/EPAと含有DHAの重量比が3:1以上、好ましくは4:1以上である、請求項1に記載の薬剤、または請求項2に記載の方法。
4. SA/EPAと含有n-6必須脂肪酸の重量比が3:1以上、好ましくは4:1以上であるかまたはn-6必須脂肪酸を全く含有しない、請求項1または3に記載の薬剤、あるいは請求項2または3に記載の方法。
5. うつ病を治療するための、請求項1、3または4に基づく薬剤、あるいは請求項2、3または4に記載の方法。
6. アルツハイマー疾患またはその他の痴呆症を治療するための、請求項1、3または4に記載の薬剤、あるいは請求項2、3または4に記載の方法。
7. 日量10mgから100g、好ましくは100mgから20g、さらに好ましくは500mgから10gのEPAおよび／またはSAを投与するのに好適な前記請求の薬剤または治療剤、または治療法。
8. 日量10mgから100g、好ましくは100mgから20g、さらに好ましくは500mgから10gのEPAおよび／またはSAを、好ましくはDHAに対するSA/EPAを請求項3に規定した比率および、n-6必須脂肪酸を含む場合はSA/EPAと含有n-6必須脂肪酸を請求項4に規定した比率で、請求項1に規定した形で精神分裂病および／または遅発性運動障害、またはうつ病、あるいはアルツハイマー疾患やその他の痴呆症の治療のために投与する薬剤の調製におけるEPAおよび／またはSAの使用および治療法。

【発明の詳細な説明】

エイコサペンタエン酸および／またはステアリドン酸を含む治療用薬剤

発明の属する技術分野

本発明は精神分裂病の脂肪酸治療に関する。

背景技術

必須脂肪酸および体内におけるそれらの変換は下表に示す通りである。

n-6 系必須脂肪酸		n-3 系必須脂肪酸	
18:2n-6		18:3n-3	
リノール酸(LA)		α -リノレン酸(ALA)	
↓	δ -6- デサチュラーゼ	↓	
18:3n-6		18:4n-3	
γ -リノレン酸(GLA)		ステアリドン酸(SA)	
↓	伸張	↓	
20:3n-6		20:4n-3	
ジホモ- γ -リノレン酸(DGLA)		エイコサテトラエン酸	
↓	δ -5- デサチュラーゼ	↓	
20:4n-6		20:5n-3	
アラキドン酸(AA)		エイコサペンタエン酸(EPA)	
↓	伸張	↓	
22:4n-6		22:5n-3	
アルデン酸(AdrA)			
↓	δ -5- デサチュラーゼ	↓	
22:5n-6		22:6n-3	
		ドコサヘキサエン酸(DHA)	

本質的に全シス型構造の酸はすべて、対応するオクタデカン酸、エイコサン酸またはドコサン酸の誘導体として体系的に、たとえば、LA z, z -オクタデカ-9,12-ジエン酸またはDHA z, z, z, z, z, z -ドコサ-4,7,10,13,16,19-ヘキサエン酸などと命名されるが、炭素原子の数、不飽和の中心の数ならびに不飽和が始まる鎖端か

らの炭素原子の数に基づいて、 $18:2n-6$ または $22:6n-3$ のように数字によって命名するのも便利な方法である。EPAなどの略記や、エイコサペンタノン酸といった短縮形も慣用名として使用される場合もある。

われわれは先にEPA-0347856号およびEPA-0599576号において、各種必須脂肪酸(EFA)の精神分裂病に対する作用に着目し、これらの脂肪酸の上記疾病の治療薬としての用途に関し特許を出願した。われわれは特にアラキドン酸(AA)およびドコサヘキサエン酸(DHA)の低赤血球レベルに着目し、これら脂肪酸の利用を指摘した。

本発明の研究

われわれは意外にも、従来はあまり重要でない役割しか持たないとされていたある特定の必須脂肪酸が実際には治療に極めて効果的であることを発見した。この必須脂肪酸はエイコサペンタエン酸(EPA; $20:5n-3$)であり、これはAAおよびDHAに比べてごく少量しか脳中に存在しないものである。しかしながら、われわれは試験的な治療において、EPAが精神分裂病の治療に極めて効果的であることを見出した。特に効果的な処方は、含有全脂肪酸(好ましくは含有全不飽和脂肪酸)の20%以上、好ましくは40%以上、さらに好ましくは70%以上の量のEPAを含有するものである。

DHAとEPA混合物を用いたオメガ-3必須脂肪酸使用の治療に

おける研究では、ある程度有用な効果があることがすでに示されている(メロール [Mellor] ら、Human Psychopharmacology 11:39-46、1996)。使用された調剤には18%のEPAと12%のDHAが含まれており、これに開示される限りでは、治療効果が生じるのは、このいずれかまたは両方の成分によるものとされている。脂肪酸の変化と精神分裂症状との関係の解析では、赤血球膜中の全オメガ-3含有量の上昇が精神分裂症状の軽減と関係があることが示されている。

そこでわれわれは、精神分裂病におけるEPAとDHAの相対的な重要性を確認することとした。研究は30人の精神分裂病患者について実施した。彼らのほとんどは陽性/陰性症状診断(PANSS: Positive and Negative Symptom Scale)において陽性および陰性の症状の両方を持っており、また異常不随意運動診断(AIMS: Ab

normal Involuntary Movement Scale) により示される遅発性運動障害 [tardive dyskinesia] の兆候を有していた。患者には二重盲検に基づいて無作為に、20mlのプラシーボ・エマルジョン、日量約2.0gのEPAと0.4gのDHAを含む8gの油の40%エマルジョン20ml (EPAグループ)、日量約2.3gのDHAと0.5gのEPAを含む8gの油の40%エマルジョン20ml (DHAグループ) を投与して治療した。患者は基底線と12週間の治療終了時点で評価した。プラシーボ・グループにおいては、PANSSおよびAIMSの評点で、9名の患者が不変または悪化しており、1名は改善された。DHAグループでは、7名の患者が不変または悪化し、3名の患者が改善された。対照的に、EPAグループでは1名の患者が不変であり、9名の患者が改善を示した。この改善は陰性および陽性症状の評点ならびにAIMS評点の両方で認められた。このことから精神分裂症候群のすべての点において幅広いスペクトルに改善があったことになる。DHAグループ

はプラシーボ・グループとは大きく異なることがなかったのに対し、EPAグループはDHAグループおよびプラシーボ・グループのいずれよりも顕著に良好な結果を示した (両方のケースで $p < 0.02$)。

したがって、必須脂肪酸による治療の主たる治療的効果はEPAの効果にあると結論づけることができる。他の必須脂肪酸もある程度は貢献するかもしれないが、EPAが基本的にオメガ-3必須脂肪酸処方による治療のプラス効果に関与していることに疑いの余地はない。われわれはさらにEPAがアルツハイマー疾患やうつ病などのその他の精神的疾患にも効果があるものと結論づけた。その理由ば、これらの疾患の患者の血液および/または脳の中のn-3脂肪酸類のレベルが低いことが示されているからである。そこで、通常の抗うつ剤には応答しない激しいうつ病を持つ2名の患者に対して、精神分裂病のテストで使用したのと同じEPA処方品を用いる治療を行なった。この2名の症状はともに4週間以内に著しく改善された。

EPAの作用メカニズムは不明であるが、1つの可能性はEPAがホスホリパーゼA2酵素を阻害することにあると考えられる。精神分裂病ではホスホリパーゼ (PL) A2活性が上昇するという多くの証拠がある (ホロビン [Horrobin] ら、Schizoph

renia Research 1994、13:195-207)。したがって、PLA2を安全に阻害する化合物は治療効果を有するものと考えられる。PLA2活性に対する脂肪酸の効果に関するin vitro研究において、われわれはEPAが阻害剤としての可能性を持つのに対し、比較的類似した脂肪酸であるDHAは効果がないことを突きとめた。このことは、DHAが臨床研究においてなぜ効果を発揮しないかということを説明するものとなるであろう。

われわれはさらに別のn-3脂肪酸であるステアリドン酸 (18

:4n-3) もまたEPAと同様にPLA2の阻害に有効であることを発見した。EPAおよびSAは炭素数20および18の脂肪酸であり、これらはホスホリパーゼA2の活性を実際に阻害することが示されている (フィンネン [Finnen]、Biochem. Soc. Trans. 1991、19:915)。対照的に、DHAは炭素数22の脂肪酸であり、その他の炭素数22の酸と同様にホスホリパーゼを阻害しないものである。精神分裂病ではホスホリパーゼA2の過剰活性が認められることから、これがEPAとDHAの差を説明するものとなる。したがってわれわれは、ステアリドン酸が精神分裂病ならびにその他の疾患の治療に有効であり、それらの治療用としてステアリドン酸を単独またはEPAと併用して使用することを提唱するものである。

リノール酸、ガンマリノレン酸 (GLA)、ジホモガンマリノレン酸 (DGLA) およびアラキドン酸 (AA) などのn-6必須脂肪酸は脳構造に重要なものである。GLAは代謝されてDGLAとAAになる。そこでわれわれはリノール酸とGLAを含有する油の添加がEPAに応答を示す2名の患者に効果があるかどうかを試験した。彼らの状態は実際には、n-6必須脂肪酸類を添加しても良くなかった。したがってEPA処方品による治療の場合、n-6必須脂肪酸類がEPA濃度に比べて低レベルに保たれたものを使用して治療する方が良いことになる。n-6必須脂肪酸類を全く含まないか、あるいは存在する場合にはEPAに対する比率が1:3以下、好ましくは1:4以下のものとすべきである。

いずれの場合も、効果を確実に発揮させるためには、SA/EPAとDHAの重量比が少なくとも3:1以上、望ましくは4:1以上という点に反しないようなものとするのが好ましい。

発明の説明

本発明は本明細書の請求項に規定するが、なかでも本発明は特にエイコサペンタエン酸（EPA）および／またはステアリドン酸（SA）を全脂肪酸（好ましくは全不飽和脂肪酸）の20重量%以上、好ましくは40重量%以上、またさらに好ましくは70重量%以上を含有する油を用いて精神分裂病および／または遅発性運動障害を治療するための治療用薬剤を提供する。これに対応してそれらの油を使用してうつ病、アルツハイマー疾患またはその他の痴呆症を治療する方法、ならびにそれら薬剤の調製法も本発明の範疇に入る。

EPAは血中のEPAのレベルを上げるようにするいかなる方法でも与えることができる。EPAを供給するためには、モノ-、ジ-、およびトリ-グリセリド類、モノ-またはジ-エステル類、塩類、コレステロールエステル類、アミド類、リン脂質類、遊離酸類、またはその他の適当な形状を利用することができる。EPAのモノ-またはジエステルは、本発明者が共同発明者になっている先の出願（PCT/GB96/01052号および01053号）に明記するように、EPAを投与するのに特に便利な形である。先の出願はそれぞれW096/34855号およびW096/34846号として公開されている。EPAは魚類または海洋ほ乳類の油や微生物油から取り出すことができ、または全化学合成によっても得られる。EPAの投与量は、10mgから100g/日、好ましくは100mgから20g/日、そしてさらに好ましくは500mgから10g/日の範囲とすることができる。経口、経腸、非経口、局所、またはその他適当な投与経路でも使用することができる。ステアリドン酸も、単独またはEPAとともに、同様の投与量と同様の方法により与えることができる。

実施例

上述の研究が本発明に基づく治療の説明となるが、好適な処方例は以下の通りである：

1. 以下のいずれかの形で200mgのEPAを含む軟質ゼラチンカプセル：
 - (a) 海洋生物または微生物由来のEPAを22%含有する油
 - (b) 海洋生物または微生物由来のEPAを56%含有する油

- (c) 海洋生物または微生物由来のEPAを75%含有する油
- (d) 海洋生物、微生物または合成物由来のEPAを95%含有する油
- (e) EPAの1-3プロパンジオールジエステル

2. 実施例1aから1eの油を経口投与用にエマルジョン形状に処方したもの。このエマルジョンは、リン脂質およびガラクト脂質など、当分野で公知の天然、合成および半合成の乳化剤を用いて乳化させた5から50%の油を含むものとすることができる。後者のガラクト脂質は、たとえばW095/20943号として公開されているPCT SE95/00115号に記述されている。
3. 実施例2のエマルジョンで、静脈投与用に滅菌および適当に処方されたもの。
4. 実施例1aから1eの油で、筋肉内または皮下注射用に滅菌および処方されたもの。
5. 実施例1aから1eの油で、パッチまたはその他当分野で公知の技術を用いて局所投与用に処方されたもの。
- 6-10. 実施例1-5で、EPAの代わりにステアリドン酸、またはステアリドン酸とEPAとの混合物、たとえば50:50混合物、を使用したもの。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 97/02738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/20 //(A61K31/20,31:20)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of database and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to citation No.
X	EP 0 347 056 A (EFAMOL HOLDINGS) 20 December 1989 see page 5, line 28-29 see page 7, line 29-30 see page 7, line 29-30 ---	1,2,5-8
X	EP 0 454 102 A (EFAMOL HOLDINGS PLC) 30 October 1991 see page 6, line 6-7 see page 7, line 44-45; claims 1-8 ---	1,2,5-8
X	GB 2 229 363 A (TISDALE MICHAEL JOHN ;BECK SUSAN ANNE (GB); CANCER RES CAMPAIGN TE) 26 September 1990 see abstract; claims 9-12 -----	1,3-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

B earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other prior documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 1998

Date of making of the international search report

06.02.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2915 Petersenstrasse 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Herrera, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 97/02738**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

Claims Nos.: 2-8 (partly)

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Remark : Although claims are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/GB 97/02738

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0347056 A	20-12-89	AU 618814 B	09-01-92
		AU 3597489 A	14-12-89
		AU 613442 B	28-01-93
		CA 1334004 A	17-01-95
		EP 0454102 A	30-10-91
		ES 2053990 T	01-08-94
		IE 63303 B	05-04-95
		JP 2032017 A	01-02-90
		NZ 239126 A	27-07-97
		US 4977187 A	11-12-90
EP 0454102 A	30-10-91	US 5120760 A	09-06-92
		AU 618814 B	09-01-92
		AU 3597489 A	14-12-89
		AU 613442 B	28-01-93
		CA 1334004 A	17-01-95
		EP 0347056 A	20-12-89
		ES 2053990 T	01-08-94
		IE 63303 B	05-04-95
		JP 2032017 A	01-02-90
		NZ 239126 A	27-07-97
GB 2229363 A	26-09-90	US 4977187 A	11-12-90
		US 5120760 A	09-06-92
		AT 155037 T	15-07-97
		AU 643201 B	11-11-93
		AU 5331090 A	22-10-90
		DE 69031033 D	14-08-97
		DE 69031033 T	20-11-97
		EP 0464084 A	08-01-92
		WO 9011073 A	04-10-90
		HK 2894 A	21-01-94
		JP 5504936 T	29-07-93
		SG 137193 A	31-03-94
		US 5457130 A	10-10-95

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW